

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Fibra e Modulação da Microbiota: Um Caminho de
Intervenção não Farmacológica Possível para
Ansiedade e Depressão?**

Ana Carolina Marino Brassolatti

Laryssa Tatiane Teixeira Costa

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão Curso II – 0060029, como requisito parcial para a graduação no Curso de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Turma 77.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Purgatto

São Paulo
2023

Fibra e Modulação da Microbiota: Um Caminho de Intervenção não Farmacológica Possível para Ansiedade e Depressão?

Ana Carolina Marino Brassolatti

Laryssa Tatiane Teixeira Costa

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão Curso II – 0060029, como requisito parcial para a graduação no Curso de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Turma 77.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Purgatto



São Paulo
2023



O conteúdo deste trabalho é publicado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional – CC BY 4.0

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de expressar nossa profunda gratidão a Deus e as entidades, cujas orientações, graças, sabedoria e força, foram fontes de inspiração e sustento durante esta jornada. Além disso, somos gratas por nos capacitarem a enfrentar os desafios e superar as dificuldades encontradas ao longo deste trabalho.

Ao nosso orientador Eduardo Purgatto não possuímos nem palavras para exprimir o quanto somos gratas pelos inestimáveis atributos de paciência, tempo dedicado, acolhimento, carinho e estima que demonstrou conosco ao longo deste período. Sua orientação foi um guia fundamental para o desenvolvimento deste trabalho acadêmico. O professor, além de ser uma fonte constante de suporte, mostrou-se reconfortante em momentos desafiadores, contribuindo significativamente para o nosso crescimento acadêmico e profissional. Agradecemos profundamente pelo privilégio de tê-lo como orientador, e reconhecemos seu impacto positivo em nossa trajetória acadêmica. Ficamos felizes em ter tido contato com essa figura simbólica tanto no início quanto ao final da graduação, sendo ele parte essencial do nosso processo de amadurecimento.

À nossa família, composta por pais, mães, padrasto, madrasta, namorados, irmãos e avós; bem como aos nossos amigos, reconhecemos que foram imensuráveis fontes de apoio, suporte, conselhos, conforto, amor e incentivo oferecidos ao longo desse ciclo que se encerra. A dedicação e cuidados de cada um de nossos familiares foram cruciais para o nosso crescimento pessoal e sucesso alcançado. Somos imensamente agradecidas por termos sido cercadas por redes de apoio tão extraordinárias.

À todos os docentes e funcionários da Faculdade de Saúde Pública, obrigada pelo conhecimento agregado ao longo de todos esses anos.

Por fim, à nós mesmas, reconhecemos e valorizamos a parceria construída entre ambas, assim como a dedicação incansável ao longo de todo o processo de elaboração deste trabalho. Este feito não apenas representa um marco individual, mas também simboliza o comprometimento conjunto, esforço e harmonia investidos nesta etapa. Conseguimos!!!

BRASSOLATTI, A. C. M.; COSTA, L. T. T. Fibra e modulação da microbiota: um caminho de intervenção não farmacológica possível para ansiedade e depressão?. São Paulo, 2023. [Trabalho apresentado à Disciplina Trabalho de Conclusão Curso II do Curso de Graduação em Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo].

RESUMO

Introdução: A ansiedade e a depressão são transtornos mentais que têm sido relatados com uma frequência cada vez maior entre a população. Alguns estudos mostram que indivíduos nessas condições irão apresentar um desbalanço na microbiota intestinal, processo chamado de disbiose, no qual um dos efeitos intestinais gerados é um processo inflamatório, causado principalmente por uma desregulação na sinalização do eixo microbiota-intestino-cérebro. A literatura indica que um dos nutrientes que tem potencial para a melhora desses transtornos de humor são as fibras alimentares, justamente por resultarem, via fermentação, na produção de ácidos graxos de cadeia curta cujos efeitos sistêmicos vem sendo amplamente estudados, incluindo os associados a redução da inflamação. Este trabalho propõe a revisão dos benefícios que as fibras teriam para uma melhora dos transtornos de ansiedade e depressão. **Objetivos:** O presente estudo visa analisar um recorte da literatura científica contemporânea a respeito do papel das fibras alimentares modulando a microbiota intestinal, e assim, contribuindo para uma melhoria na saúde mental, com foco nos transtornos de ansiedade e depressão, e seu potencial como intervenção não farmacológica e adjuvante no tratamento dos transtornos citados. **Materiais e métodos:** A metodologia utilizada consiste em uma atualização bibliográfica, na qual foram levantados e selecionados artigos e revisões das seguintes bases de dados: Web of science, Scopus, Google Acadêmico, Pubmed e Scielo, cobrindo o período de 2005 a 2023. **Resultados e discussão:** Estudos indicam que o consumo de fibras na dieta pode beneficiar os parâmetros de ansiedade e depressão ao modular a microbiota. Entretanto, unificar conclusões de diferentes estudos se torna complexo, destacando a necessidade de uma metodologia padronizada para esse fim. Além disso, evidencia-se que os padrões de dieta atuais são desfavoráveis para se atingir tais benefícios através do consumo de fibras e, com isso, se faz necessário a elaboração de políticas públicas para estímulo desse nutriente. **Conclusão:** Foi observado um papel promissor dos oligossacarídeos como forma de intervenção não farmacológica nos transtornos de humor, mas ressalta-se que são necessários novos estudos a respeito do tema.

DESCRITORES: Ansiedade, Depress*, Microbio*, Fibras alimentares, Eixo microbiota-cérebro-intestino, Ácidos Graxos de Cadeia Curta, Humor e Oligossacarídeos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS.....	15
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
4.1 IMPLICAÇÕES NOS PADRÕES DE CONSUMO.....	15
5. CONCLUSÃO.....	15
6. CONTRIBUIÇÕES PARA A ÁREA DE ATUAÇÃO.....	15
7. REFERÊNCIAS.....	16
8. ANEXO.....	20

1. INTRODUÇÃO

A ansiedade e a depressão são transtornos mentais que têm sido relatados com uma frequência cada vez maior entre a população. Segundo um relatório publicado pela WHO (2022), o ano de 2019 apresentou uma prevalência de aproximadamente 970 milhões de pessoas que viviam com transtornos mentais, sendo que destas, 31% foram diagnosticados com transtornos de ansiedade (o que corresponde a cerca de 301 milhões de pessoas) e 28,9% com distúrbios de depressão (o equivalente a 280 milhões de indivíduos). Esses dados apontam para um elevado crescimento desses transtornos mentais na população mundial, sobretudo após a pandemia de COVID-19, que foi responsável por um aumento de 28% dos casos de depressão maior e 26% de ansiedade no mundo. Um olhar sobre as regiões que tiveram as maiores prevalências desses transtornos mentais demonstrou que a região das Américas foi responsável por um dos maiores indicadores, com cerca de 15% de sua população sendo diagnosticada com algum distúrbio mental.

No que diz respeito aos custos em saúde direcionados para os cuidados em saúde mental, o mesmo relatório da WHO (2022) apresenta dados de pesquisadores do Fórum Econômico Mundial que estimaram que aproximadamente US\$ 2,5 trilhões de dólares foram gastos em um conjunto pré-definido de condições de saúde mental, somando nesse valor “perdas econômicas de produtividade (US\$ 1,7 trilhão) e custos diretos de cuidados (US\$ 0,8 trilhão)”. Tais pesquisadores projetaram um gasto em saúde mental até o ano de 2030 de aproximadamente US\$ 6 trilhões, de acordo com o crescimento dos custos sociais; valor esse que supera a estimativa de gastos combinados em 3 doenças crônicas: diabetes, câncer e doenças respiratórias, o que reflete a gravidade e dimensão que as doenças mentais ocuparão até o ano previsto. Assim, de acordo com a representatividade dos valores encontrados nas pesquisas, torna-se cada vez mais essencial entender o que são esses transtornos e quais impactos eles trazem para os indivíduos que os apresentam.

Dessa forma, alguns autores definem depressão como um espectro de quadros clínicos, que variam de acordo com extensão e os sintomas sendo caracterizada de acordo com a WHO (2017) pela presença de: “tristeza, perda de

interesse ou prazer, sentimentos de culpa ou baixa autoestima, sono ou apetite perturbados, sentimentos de cansaço e falta de concentração”, somado por outros autores à ideação suicida, alterações no apetite e peso e falta de motivação. Apesar de não existir uma fisiopatologia clara a respeito dos mecanismos envolvidos no aparecimento desse transtorno (o que reflete a necessidade de pesquisas no assunto), podem ser destacados dois principais subtipos de depressão: o transtorno depressivo maior - TDM - (que alguns autores associam aos episódios depressivos subdividindo-os em leves, moderados ou graves) e a distímia. O primeiro subgrupo, pode variar de acordo com a quantidade e severidade dos sintomas, abrangendo falta de disposição e prazer em realizar atividades e humor deprimido. Já a distímia, pode ser definida como uma forma crônica de depressão leve, apresentando sintomas parecidos aos episódios depressivos (DEACON *et al.*, 2017; MICHAELIDES e ZIS, 2019; OMS, 2005; WHO, 2017).

Já a ansiedade consiste em um conjunto de transtornos mentais que comumente são caracterizados por sensações constantes de nervosismo, medos e preocupações extremas, além de pânico. Ainda, indivíduos que possuem esse quadro clínico também podem apresentar manifestações físicas como taquicardia, cansaço, dor de cabeça, falta de ar, entre outros. Salienta-se que os transtornos de ansiedade constituem um grupo amplo de condições abrangendo transtorno de pânico, transtorno de ansiedade social, transtorno obsessivo compulsivo (TOC), fobias, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e, em muitos casos, a ansiedade precede a depressão. Esses transtornos são diagnosticados quando os sintomas são exagerados, permanecem em um período superior a 6 meses e causam sofrimento no sujeito acometido. Por fim, destaca-se que a sintomatologia pode ser classificada em uma escala de leve a grave (CHI *et al.*, 2023; MICHAELIDES e ZIS, 2019; WHO, 2017).

Para a melhor compreensão dos transtornos abordados neste trabalho, é importante conhecer quais são os fatores que podem propiciar maior risco de desenvolvê-los. Nesse sentido, alguns estudos têm mostrado que o padrão de dieta adotado pelo indivíduo impacta diretamente nos transtornos de ansiedade e depressão, de modo que TAYLOR e HOLSCHER (2020) mostraram que um alto consumo de doces, fast-foods e outros alimentos ricos em energia, açúcar e gordura são consumidos com maior frequência em indivíduos com certos transtornos

mentais. Tais escolhas alimentares vêm associadas a uma menor ingestão de frutas e hortaliças que apresentam um alto teor de fibras e antioxidantes, nutrientes esses que têm sido associados a diversos benefícios para os quadros mentais. Dentre vários efeitos deletérios, essa composição alimentar desfavorável apresenta um alto potencial inflamatório para o organismo, em nível sistêmico, podendo abranger inclusive o sistema nervoso central e o intestino. Também relacionado, uma dieta como a mencionada pode acarretar alterações na microbiota intestinal cuja atividade metabólica pode gerar produtos que, uma vez absorvidos, podem acarretar efeitos sobre o sistema nervoso central. A luz das hipóteses mais recentes, tais efeitos podem estar relacionados ao agravamento dos transtornos mentais.

Os autores IQBAL e QUIGLEY (2016) definem microbiota como todo o conjunto de microrganismos que ocupam uma determinada região. Esse termo é muitas vezes relacionado com a definição de microbioma que além de considerar o habitat (o ambiente) ocupado pelos microrganismos, também envolve o material genético desta população. Assim, a microbiota intestinal considera todos os microrganismos que habitam o Trato Gastrointestinal (TGI).

De acordo com MILLS *et al.* (2019), o intestino humano é ocupado por uma grande quantidade de microrganismos sendo eles formados pelos “três domínios da vida, Bactérias, Archaea e Eukarya (fungos, protozoários e metazoários parasitas), além de vírus eucarióticos e procarióticos (bacteriófagos)”. Dentre as classificações de microrganismos constituintes da microbiota, as bactérias representam uma maior porcentagem, de modo que um adulto saudável apresenta principalmente os filos Firmicutes e Bacteroidetes, com a presença em menor escala dos filos Actinobacteria, Proteobacteria e Verrucomicrobia. Ambos os representantes principais são encontrados majoritariamente no epitélio intestinal (mais especificamente, no muco que o reveste) e nas fezes (BÄCKHED *et al.*, 2005). Diversos estudos mostram que a composição microbiana pode sofrer impactos de acordo com idade, hábitos de vida, dieta e genética do hospedeiro (além de outros fatores), de modo que os microrganismos habitantes podem sofrer evoluções e adaptações de acordo com esses fatores, gerando uma microbiota variável para cada ser humano (BÄCKHED *et al.*, 2005; MILLS *et al.*, 2019).

A fim de compreender melhor quais são as funções que esse microbioma desempenha no hospedeiro, têm sido desenvolvidos diversos estudos nos últimos

15 anos que somente foram possíveis graças aos avanços tecnológicos e sequenciamento do material genético desses microrganismos. Tais avanços permitiram a percepção de que a microbiota pode interagir com o hospedeiro de diversas formas, sendo elas de maneira direta ou indireta com as células. Alguns dos papéis desenvolvidos por esses microrganismos nas células humanas são: suprimento de nutrientes (que podem ser produzidos pela própria microbiota ou formados a partir de componentes da dieta, como é o caso dos ácidos graxos de cadeia curta através do consumo de fibras alimentares); regulação de energia (sendo a composição da microbiota a responsável por modular o acúmulo ou utilização de nutrientes como os lipídeos e a glicose, gerando impactos no metabolismo dos mesmos e no consumo calórico); prevenção da integridade da parede intestinal; o desenvolvimento do sistema imune, com especial destaque para a manutenção da harmonia imunológica intestinal; defesa do TGI contra patógenos e secreção de vitaminas essenciais para o organismo como ácido fólico e vitamina K (CHANG *et al.*, 2022; MAKKI *et al.*, 2018; MILLS *et al.*, 2019).

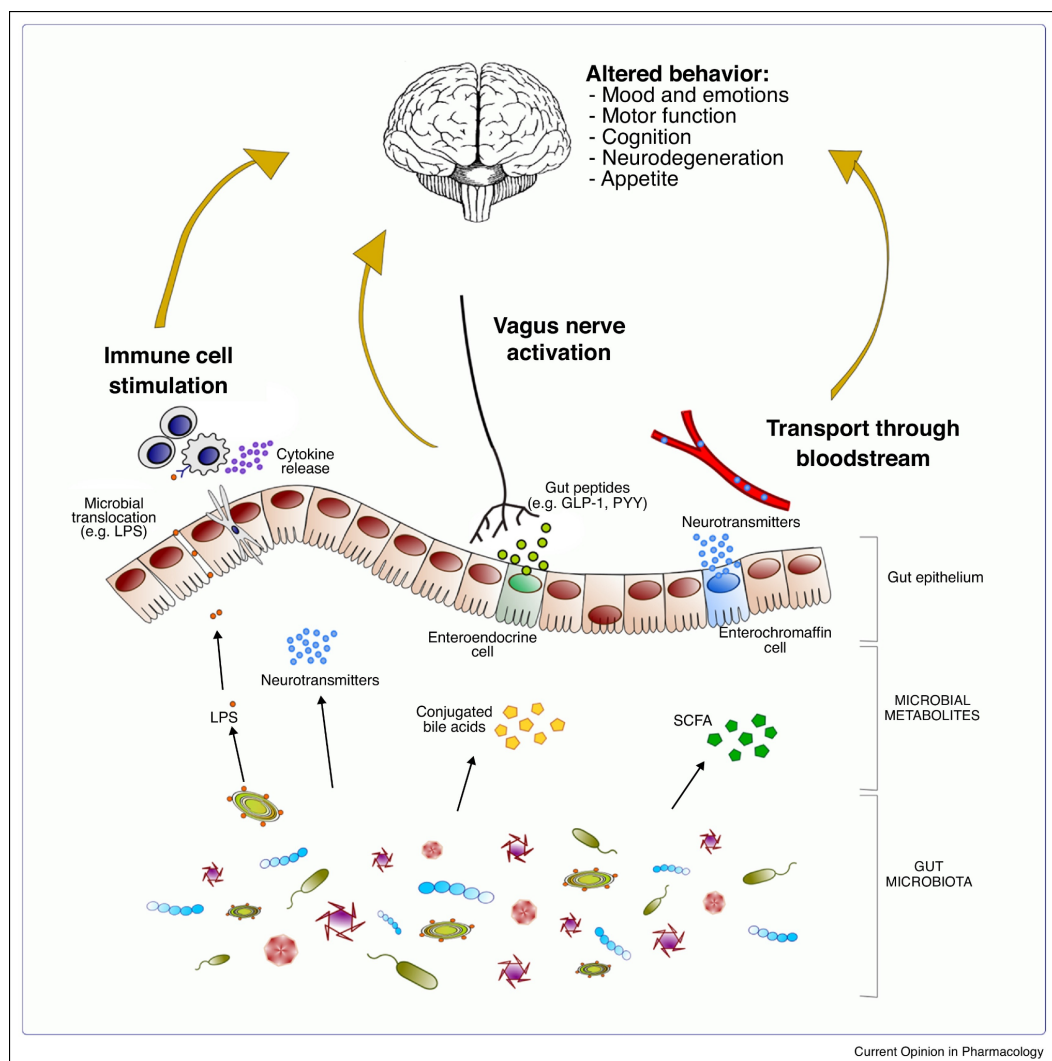
Além das funções já citadas, atualmente têm ganhado destaque a importância da microbiota intestinal no “eixo cérebro-intestino”. Esse modelo foi inicialmente proposto para definir a relação entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Entérico (SNE) e os papéis que eles desempenham no funcionamento do TGI, e em linha gerais entendia-se que o SNE se encarregava de regular os diversos tecidos que formam TGI através de sua extensa rede de neurônios locais e repassar “informações” para o SNC, responsável por supervisionar o funcionamento e garantir um correto funcionamento fisiológico do sistema digestivo. Contudo, avanços relacionados a esse eixo, sugerem uma expansão desse conceito, passando a considerar como coadjuvantes da modulação intestinal: o sistema nervoso autônomo - principalmente a via humoral, ou seja o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e a microbiota intestinal (CHANG *et al.*, 2022; MALAGELADA, 2020).

Dessa forma, o termo mais utilizado atualmente para abranger todo o alicerce de regulação da função intestinal é o “Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro” (EMIC), que pode ser definido como uma via bidirecional de comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro (TAYLOR e HOLSCHER, 2020). Essa via pode ser ativada por diversos mecanismos (representados na Figura 1) envolvendo, de acordo com CASPANI e SWANN (2019), a “estimulação do nervo vago no intestino, modulação

na neuroinflamação e alteração na neurotransmissão central”. Os principais agentes envolvidos na sinalização desse eixo são:

o sistema imunológico, o recrutamento de sinalização neuroquímica do hospedeiro, as rotas diretas do sistema nervoso entérico e do nervo vago, e a produção de metabólitos bacterianos, como ácidos graxos de cadeia curta, aminoácidos de cadeia ramificada e peptídeos glicanos. (MALAGELADA, 2020 - pg 294)

Figura 1: Mecanismos relacionados ao eixo microbiota-intestino-cérebro.



Fonte: CASPANI e SWANN, 2019. Imagem representativa de como a microbiota intestinal produz metabólitos e exerce efeitos no epitélio intestinal, estimulando células imunes, ativando o nervo vago e transportando neurotransmissores e outros compostos (como LPS) através da corrente sanguínea. Todos esses fatores impactam no comportamento, afetando por exemplo cognição, funções motoras e emoções.

Dentre essas vias de ativação do eixo microbiota-intestino-cérebro, merece destaque especial aquela que é ativada através dos metabólitos bacterianos, já que graças ao extenso aparato genético que compõe o microbioma intestinal (sendo importante destacar que muitos desses genes codificam enzimas) o hospedeiro fica exposto a uma ampla gama de biotransformações possíveis, expandindo assim a utilização de substratos e a formação de produtos gerados a partir desses processos. Todo esse extenso potencial metabólico do microbioma intestinal permite uma riqueza de metabólitos que poderão ser utilizados tanto como precursores de outras moléculas como também interagindo com alguns dos sistemas de ativação do eixo microbiota-intestino-cérebro acima citados, modulando o funcionamento desta via (CASPER e SWANN, 2019).

Em indivíduos saudáveis, a produção de metabólitos pela microbiota auxilia positivamente no EMIC prevalecendo a simbiose entre o SNC e o intestino (ou seja, há um equilíbrio entre bactérias patogênicas e benéficas no organismo ao mesmo tempo em que a modulação bidirecional favorece um equilíbrio/homeostase no indivíduo). Contudo, em condições estressantes, como nos transtornos psiquiátricos de ansiedade e/ou depressão, o SNC passa a influenciar negativamente a microbiota intestinal, gerando um desbalanço que resulta em um aumento das bactérias patogênicas (patobiontes) em detrimento das simbióticas, processo esse chamado de disbiose intestinal, que ocorre por meio das sinalizações do EMIC. É importante destacar que sendo essa via bidirecional, tanto o SNC irá afetar a microbiota quanto uma disbiose gerará efeitos desfavoráveis no intestino, impactando diretamente no EMIC e produzindo resultados no SNC e na patologia (BORRE *et al.*, 2014; CHANG *et al.*, 2022;).

Estudos têm mostrado que condições patológicas, tais como as apresentadas anteriormente, estão associadas a uma piora da integridade do epitélio intestinal, gerando um processo inflamatório. Em condições saudáveis, o tecido intestinal expressa uma série de proteínas chamadas de “tight-junctions” que, junto com o muco produzido, atuam como uma barreira contra agentes patológicos. Assim, têm sido mostrado que transtornos mentais influenciam o EMIC, podendo comprometer essa barreira intestinal tornando-a mais “vazada” (ou seja, se criam espaços entre as proteínas da membrana), permitindo assim a passagem de patobiontes para a corrente sanguínea podendo alcançar diversos sistemas. Uma das vias relacionadas

a essa condição é a passagem de lipopolissacarídeos (LPS), um componente de bactérias gram-negativas, que quando ultrapassam a barreira intestinal ativam uma resposta imune através de mediadores pró-inflamatórios. Dessa forma, fica evidente que favorecer uma microbiota saudável, uma integridade da mucosa e das proteínas intestinais é a chave tanto para evitar a instauração de processos inflamatórios sistêmicos, como para beneficiar as vias de ativação do EMI e consequentemente gerar uma melhora dos quadros de humor (BORRE *et al.*, 2014; TAYLOR e HOLSCHEER, 2020).

Um grupo alimentar capaz de atuar no eixo microbiota-cérebro-intestino é o dos prebióticos. Essa classe de macronutrientes é geralmente descrita como “um substrato que é utilizado seletivamente por microrganismos hospedeiros, conferindo um benefício à saúde do hospedeiro.” Ou seja, os prebióticos funcionam como bases energéticas para a microbiota intestinal, com consequente produção de metabólitos com bioatividade tanto no correto funcionamento do organismo, como na ativação das vias acima citadas. Destacam-se entre os prebióticos as fibras alimentares, cabendo ressaltar que nem todas são consideradas prebióticas, de modo que pertencer a essa categoria alimentar não é um pré-requisito para ser considerado como fibra e vice-versa (TAYLOR e HOLSCHEER, 2020).

Há anos o conceito químico de fibras alimentares vem sendo discutido, sendo possível notar que ainda não há consenso de uma definição absoluta desse nutriente (FU *et al.*, 2022; MATHERS, 2023; SALO *et al.*, 2023). Conjuntamente, um dos conceitos predominante na literatura é o mesmo adotado pelo *Codex Alimentarius*, o qual define da seguinte maneira:

Fibra dietética é constituída de polímeros de carboidratos com dez ou mais unidades monoméricas, que não são hidrolisados pelas enzimas endógenas no intestino delgado e que podem pertencer a três categorias:

- Polímeros de carboidratos comestíveis que ocorrem naturalmente nos alimentos na forma como são consumidos;
- Polímeros de carboidratos obtidos de material cru por meio físico, químico ou enzimático e que tenham comprovado efeito fisiológico benéfico sobre a saúde humana, de acordo com evidências científicas propostas e aceitas por autoridades competentes;

- Polímeros de carboidratos sintéticos que tenham comprovado efeito fisiológico benéfico sobre a saúde humana, de acordo com evidências científicas propostas e aceitas por autoridades competentes. (FAO/WHO, 2021, p.3)

Para mais, as fibras alimentares podem ser classificadas perante sua solubilidade em água, subdividindo-se em fibras solúveis e insolúveis, as quais determinarão respostas fisiológicas distintas no trato gastrointestinal e no organismo. As solúveis são capazes de interagir com a água, hidratando-se e configurando uma rede, resultando, em sua maioria, na formação de géis viscosos capazes de capturar moléculas de gordura e glicose, e conseqüentemente, contribuem com o metabolismo lipídico e dos carboidratos. Esse tipo de fibras inclui pectinas, beta-glucanas, gomas e mucilagens, estando presentes especialmente em frutas, legumes e verduras (FLVs). Por outro lado, as insolúveis possuem um arranjo químico apolar, estrutura cristalina, retêm água e apresentam baixa viscosidade, com isso, são associadas ao maior volume e massa fecal, bem como ao aumento da velocidade do trânsito intestinal, gerando um efeito laxativo. Alguns exemplos de fibras insolúveis são a celulose, lignina e hemicelulose, presentes sobretudo em grãos integrais e cereais (BARBER *et al.*, 2020; VILCANQUI-PÉREZ e VÍLCHEZ-PERALES, 2017).

Destaca-se que há grande associação entre solubilidade e o grau de fermentação, de modo que fibras solúveis tendem a possuir maior fermentabilidade (BARBER *et al.*, 2020). Nesse sentido, segundo VILCANQUI-PÉREZ e VÍLCHEZ-PERALES (2017) frutooligossacarídeos (FOS), galactooligossacarídeos (GOS) e a inulina, (fibras alimentares com baixo grau de polimerização e solúveis), possuem grande fermentação no cólon, já fibras insolúveis geralmente possuem baixa ou nenhuma fermentação, a exemplo da lignina e da celulose.

Conforme WANG *et al.* (2019) a fermentação é um processo essencial que ocorre no intestino grosso graças a ação das bactérias anaeróbicas (microbiota) que povoam essa região, e pode ser entendida como a degradação, sem a presença de oxigênio, dos carboidratos complexos em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), gases e outros metabólitos, sintetizando assim, energia para esses microrganismos. Nesse sentido, tem-se que as fibras alimentares são fontes de energia significativas para essa população intestinal.

Ressalta-se que a microbiota intestinal consegue realizar essa metabolização desses nutrientes tão importantes para a saúde, justamente por apresentar as enzimas-chave que seres humanos não expressam (MAKKI *et al.*, 2018). As principais enzimas envolvidas na fermentação são as CAZymes, como as hidrolases de glicosídeos e as liases de polissacarídeos (NDEH e GILBERT, 2018).

Um dos principais grupos de metabólitos resultantes dessa fermentação das fibras fermentáveis são os AGCC, sobretudo butirato, acetato e propionato. Esses nutrientes estão associados à benefícios variados na saúde do hospedeiro, como por exemplo, o butirato que é utilizado pelos colonócitos como fonte de energia preferencial e exerce efeitos anti-inflamatórios, o acetato e o propionato que estão relacionados com a redução do apetite e aumento do trânsito intestinal, além de influenciarem a atividade metabólica no tecido adiposo, fígado e cérebro. Ainda, estes AGCC podem atuar no sistema nervoso entérico, nas células imunes e na lâmina própria (KOH *et al.*, 2016).

A inflamação crônica local, no cólon, ou a nível sistêmico, assim como o estresse oxidativo são fenômenos que podem ser modulados pelos AGCC, em especial pelo butirato. No intestino, esse ácido graxo de cadeia curta é responsável pela inibição da ativação do NF- κ B, um fator de transcrição chave de genes associados às vias pró-inflamatórias, e simultaneamente, pela ativação do receptor PPAR γ , cuja cascata de sinalização gera efeitos contrários ao do NF- κ B, ou seja, ativando a expressão de genes associados a anti-inflamação. O mesmo também está relacionado com a expressão aumentada de enzimas antioxidantes. Destaca-se que todos os mecanismos dependem das concentrações do butirato no intestino. Já na inflamação sistêmica, a modulação anti-inflamatória pode ser visualizada com a diminuição de marcadores inflamatórios no plasma, e o mecanismo também inclui a regulação do NF- κ B e de desacetilases (KNUDSEN *et al.*, 2018).

Finalmente, há um número crescente de estudos que apoiam a conexão entre AGCC e a depressão. Nessa perspectiva, sabe-se que: as concentrações de propionato e acetato estão inversamente relacionadas com o escore de depressão; o ácido isocaproico e acético também estão reduzidos em mulheres com essa comorbidade; valores maiores dos indicadores de qualidade de vida foram associados a uma grande quantidade de *Faecalibacterium* e *Coprococcus spp* (bactérias que produzem butirato); já em pacientes que sofrem transtorno depressivo

maior foram registrados concentrações menores de butirato, propionato e acetato; e, por fim, os AGCC possivelmente colaboram para a integridade da barreira intestinal, aumentando a expressão das *tight junctions*. Em conjunto, comportamentos depressivos e de ansiedade foram atenuados através de uma maior quantidade de butirato derivado da utilização de prebióticos (CASPERI e SWANN, 2019; SONG *et al.*, 2022; SWANN *et al.*, 2020).

Apesar dos mecanismos envolvidos na modulação de distúrbios neurológicos mediados por AGCC não estarem totalmente elucidados, tem-se que a via do PPAR γ e do Nrf2 podem estar envolvidas, já que ambas se vinculam com o alívio da depressão e estresse, sendo evidenciado que o butirato e propionato exibiram capacidade de diminuir a permeabilidade da barreira intestinal quando submetida a lipopolissacarídeo. À vista disso, sugere-se que esses AGCC são capazes de reduzir e até mesmo inibir a inflamação (CASPERI e SWANN, 2019; SONG *et al.*, 2022; SWANN *et al.*, 2020).

Embora as evidências das últimas décadas mostrarem que os papéis das fibras alimentares na saúde humana vão muito além da regulação do trânsito intestinal, tem-se que a maioria da população brasileira apresenta um consumo de fibras abaixo do recomendado (CRUZ *et al.*, 2021), mesmo no estrato com maior acesso a uma alimentação diversificada. Consequentemente, esse baixo consumo refletirá diretamente na microbiota intestinal, tanto em sua abundância quanto em sua diversidade, resultando em menor produção de AGCC, metabólitos com alto potencial de bioatividade frente aos sintomas de ansiedade e depressão (BARBER *et al.*, 2020; KNUDSEN *et al.*, 2018; MAKKI *et al.*, 2018).

Dado que os transtornos de depressão e ansiedade são um problema de saúde pública com forte tendência de aumento, tendo em vista que os custos com saúde mental representavam cerca de 2,5 trilhões de dólares em 2010 (abrangendo perdas de produtividade e custos diretos de assistência), as fibras alimentares, por sua capacidade de modulação da microbiota intestinal, podem representar uma estratégia de mitigação do problema, e potencial redução de intervenções farmacológicas. Isto posto, o presente trabalho busca investigar esse importante nutriente como um potencial tratamento complementar para essa grande mazela mundial. Ainda, a fim de considerar o contexto em que há um consumo inadequado

desse carboidrato, serão discutidas medidas que facilitem uma maior ingestão do mesmo.

2. OBJETIVOS

O presente estudo visa analisar um recorte da literatura científica contemporânea a respeito do papel das fibras alimentares modulando a microbiota intestinal, e assim, contribuindo para uma melhoria na saúde mental (em especial nos transtornos de ansiedade e depressão) podendo ser um potencial auxílio não farmacológico.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Será publicado em revista da área.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Será publicado em revista da área.

4.1 IMPLICAÇÕES NOS PADRÕES DE CONSUMO

Será publicado em revista da área.

5. CONCLUSÃO

Será publicado em revista da área.

6. CONTRIBUIÇÕES PARA A ÁREA DE ATUAÇÃO

Será publicado em revista da área.

7. REFERÊNCIAS

ADITHYA, K. K.; RAJEEV, R.; SELVIN, J.; SEGHAL KIRAN, G. Dietary Influence on the Dynamics of the Human Gut Microbiome: Prospective Implications in Interventional Therapies. *ACS Food Science and Technology*, v. 1, n. 5, p. 717–736, 2021.

AGÊNCIA DE NOTÍCIAS IBGE. POF 2017-2018: Alimentos frescos e preparações culinárias predominam no padrão alimentar nacional. *Estatísticas Sociais*. Site eletrônico. 3 abr 2020. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/27298-pof-2017-2018-alimentos-frescos-e-preparacoes-culinarias-pr-edomnam-no-padrao-alimentar-nacional>>.

AZPIROZ, F.; DUBRAY, C.; BERNALIER-DONADILLE, A.; *et al.* Effects of scFOS on the composition of fecal microbiota and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Neurogastroenterology and Motility*, v. 29, n. 2, 2017.

BÄCKHED, F.; LEY, R. E.; SONNENBURG, J. L.; PETERSON, D. A.; GORDON, J. I. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science (New York, N.Y.)*, v. 307, n. 5717, p. 1915–1920, 2005. United States.

BARBER, T. M.; KABISCH, S.; PFEIFFER, A. F. H.; WEICKERT, M. O. The Health Benefits of Dietary Fibre. *Nutrients*, 2020.

BEAR, T. L. K.; DALZIEL, J. E.; COAD, J.; *et al.* The role of the gut microbiota in dietary interventions for depression and anxiety. *Advances in Nutrition*, v. 11, n. 4, p. 890–907, 2020.

BELLISLE, F. Infrequently asked questions about the Mediterranean diet. *Public Health Nutrition*, v. 12, n. 9A, p. 1644–1647, 2009.

BORRE, Y. E.; O'KEEFFE, G. W.; CLARKE, G.; *et al.* Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in molecular medicine*, v. 20, n. 9, p. 509–518, 2014. England.

BOUHNİK, Y.; RASKINE, L.; SIMONEAU, G.; PAINEAU, D.; BORNET, F. The capacity of short-chain fructo-oligosaccharides to stimulate faecal bifidobacteria: A dose-response relationship study in healthy humans. *Nutrition Journal*, v. 5, 2006.

BUROKAS, A.; ARBOLEYA, S.; MOLONEY, R. D.; *et al.* Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biological Psychiatry*, v. 82, n. 7, p. 472–487, 2017.

CASPANI, G.; SWANN, J. Small talk: microbial metabolites involved in the signaling from microbiota to brain. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 48, p. 99–106, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489218301140>>.

CHANG, L.; WEI, Y.; HASHIMOTO, K. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Research Bulletin*, v. 182, p. 44–56, 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0361923022000375>>.

CHI, T.; CHENG, L.; ZHANG, Z. Global prevalence and trend of anxiety among graduate students: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior*, v. 13, n. 4, p. e2909, 2023. John Wiley & Sons, Ltd. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/brb3.2909>>.

CRUZ, G. L. DA; MACHADO, P. P.; ANDRADE, G. C.; LOUZADA, M. L. DA C. Ultra-processed foods and dietary fiber consumption in Brazil. *Ciencia & saude coletiva*, v. 26, n. 9, p. 4153–4161, 2021. Brazil.

DEACON, G.; KETTLE, C.; HAYES, D.; DENNIS, C.; TUCCI, J. Omega 3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 57, n. 1, p. 212–223, 2017. Taylor & Francis. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10408398.2013.876959>>.

DESTREZ, A.; GRIMM, P.; JULLIAND, V. Dietary-induced modulation of the hindgut microbiota is related to behavioral responses during stressful events in horses. *Physiology and Behavior*, v. 202, p. 94–100, 2019.

FAO/WHO Food Standards Programme, Secretariat of the CODEX Alimentarius Commission: CODEX Alimentarius (CODEX) Guidelines on Nutrition Labeling CAC/GL 2–1985 as Last Amended 2021. Rome: FAO; 2021.

FORSATKAR, M. N.; NEMATOLLAHI, M. A.; RAFIEE, G.; FARAHMAND, H.; LAWRENCE, C. Effects of the prebiotic mannan-oligosaccharide on the stress response of feed deprived zebrafish (*Danio rerio*). *Physiology and Behavior*, v. 180, p. 70–77, 2017.

FORTES, M. F.; BORGES, C. A.; MIRANDA, W. C. DE; JAIME, P. C. Mapeando as desigualdades socioeconômicas na distribuição do comércio varejista local. *Segurança Alimentar e Nutricional*, v. 25, n. 3, p. 45–58, 2018. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/328369597_Mapeando_as_desigualdades_socioeconomicas_na_distribuciao_do_comercio_varejista_local>.

FU, J.; ZHENG, Y.; GAO, Y.; XU, W. Dietary Fiber Intake and Gut Microbiota in Human Health. *Microorganisms*, 2022.

IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares: POF 2017-2018: Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. ISBN 978-65-87201-15-3.

IQBAL, S.; QUIGLEY, E. M. M. Progress in Our Understanding of the Gut Microbiome: Implications for the Clinician. *Current Gastroenterology Reports*, v. 18, n. 9, p. 49, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11894-016-0524-y>>.

KAO, A. C. C.; HARTY, S.; BURNET, P. W. J. The Influence of Prebiotics on Neurobiology and Behavior. *International Review of Neurobiology*, 2016. University of Oxford, Oxford, United Kingdom: Academic Press Inc.

KAZEMI, A.; NOORBALA, A. A.; AZAM, K.; ESKANDARI, M. H.; DJAFARIAN, K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, v. 38, n. 2, p. 522–528, 2019.

KNUDSEN, K. E. B.; LÆRKE, H. N.; HEDEMANN, M. S.; et al. Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients*, 2018.

KOH, A.; DE VADDER, F.; KOVATCHEVA-DATCHARY, P.; BÄCKHED, F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, v. 165, n. 6, p. 1332–1345, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009286741630592X>>.

LAZCANO-PONCE, E. *et al.* Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud pública de México*, v. 46, n. 6, p. 559-584, 2004.

LUNA, R. A.; FOSTER, J. A. Gut brain axis: Diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression. *Current Opinion in Biotechnology*, v. 32, p. 35–41, 2015.

MACEDO, L. L.; VIMERCATI, W. C.; ARAÚJO, C. DA S.. Fruto-oligosacarídeos: aspectos nutricionais, tecnológicos e sensoriais. *Brazilian Journal of Food Technology*, v. 23, p. e2019080, 2020.

MAKKI, K.; DEEHAN, E. C.; WALTER, J.; BÄCKHED, F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host & Microbe*, v. 23, n. 6, p. 705–715, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S193131281830266X>>.

MALAGELADA, J. R. The Brain-Gut Team. *Digestive Diseases*, v. 38, n. 4, p. 293–298, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1159/000505810>>.

MATHERS, J. C. Dietary fibre and health: the story so far. *Proceedings of the Nutrition Society*, p. 1–10, 2023. Cambridge University Press. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/article/dietary-fibre-and-health-the-story-so-far/FEE7DFA7E6866D717566FDF4D03C4A66>>.

MICHAELIDES, A.; ZIS, P. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgraduate Medicine*, v. 131, n. 7, p. 438–444, 2019. Taylor & Francis. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1663705>>.

MILLS, S.; STANTON, C.; LANE, J. A.; SMITH, G. J.; ROSS, R. P. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. *Nutrients*, 2019.

MONDINI, L.; MONTEIRO, C. A. Changes in the diet pattern of the Brazilian urban population (1962-1988) . *Revista de saúde pública*, v. 28, n. 6, p. 433–439, 1994.

NDEH, D.; GILBERT, H. J. Biochemistry of complex glycan depolymerisation by the human gut microbiota. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 42, n. 2, p. 146–164, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/femsre/fuy002>>.

NEUFELD, K.-A. M.; O'MAHONY, S. M.; HOBAN, A. E.; *et al.* Neurobehavioural effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG alone and in combination with prebiotics polydextrose and galactooligosaccharide in male rats exposed to early-life stress. *Nutritional Neuroscience*, v. 22, n. 6, p. 425–434, 2019.

NICHOLSON, J. K.; HOLMES, E.; KINROSS, J.; *et al.* Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, v. 336, n. 6086, p. 1262–1267, 2012.

OMS. Depressão | Biblioteca Virtual em Saúde MS. Saude.gov.br. 2005. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/depressao-4/>>. Acesso em: 26 maio 2023.

RICARDO, C. Z.; CLARO, R. M. Custo da alimentação e densidade energética da dieta no Brasil, 2008-2009. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 28, p. 2349-2361, 2012.

SALO, T. E. I.; NIINISTÖ, S.; KORHONEN, T. E.; *et al.* Intake and sources of dietary fibre and dietary fibre fractions in Finnish children. *British Journal of Nutrition*, p. 1–11, 2023. Cambridge University Press. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifer/S0007114523000466/type/journal_article>. Acesso em: 28/5/2023.

SCHMIDT, K.; COWEN, P. J.; HARMER, C. J.; *et al.* Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, v. 232, n. 10, p. 1793–1801, 2015.

SILK, D. B. A.; DAVIS, A.; VULEVIC, J.; TZORTZIS, G.; GIBSON, G. R. Clinical trial: The effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, v. 29, n. 5, p. 508–518, 2009.

SONG, J.; ZHOU, B.; KAN, J.; *et al.* Gut microbiota: Linking nutrition and perinatal depression. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 12, p. 932309, 2022. Switzerland.

SWANN, O. G.; KILPATRICK, M.; BRESLIN, M.; ODDY, W. H. Dietary fiber and its associations with depression and inflammation. *Nutrition Reviews*, v. 78, n. 5, p. 394–411, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz072>>.

TAYLOR, A. M.; HOLSCHER, H. D. A review of dietary and microbial connections to depression, anxiety, and stress. *Nutritional neuroscience*, v. 23, n. 3, p. 237–250, 2020. England.

VILCANQUI-PÉREZ, F.; VÍLCHEZ-PERALES, C. Fibra dietaria: nuevas definiciones, propiedades funcionales y beneficios para la salud. *Revisión*. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 2017. Scielon.

WANG, M.; WICHENCHOT, S.; HE, X.; *et al.* In vitro colonic fermentation of dietary fibers: Fermentation rate, short-chain fatty acid production and changes in microbiota. *Trends in Food Science & Technology*, v. 88, p. 1–9, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924224418307878>>.

WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva PP - Geneva: World Health Organization. ORGANIZATION, W. H. Front Matter. World Health Organization, 2017.

WHO. The World Mental Health Report: transforming mental health for all. World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA), v. 21, n. 3, p. 391–392, 2022. Italy.

8. ANEXO

Será publicado em revista da área.